Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Geheimrat, Prof. Dr. Max Borst.

Lane Medical Library

Ein Granulosazelltumor mit pubertas praecox bei einem 2 1/2 jährigen Kinde.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:

Karl Astner
bestallt. Arzt.

München.
1936

Buchdruckerei Karl Mayer, Günzburg a. Donau

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Geheimrat Prof. Dr. M. Borst.

Meinem Vater in Dankbarkeit zugeeignet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153721_0214

Es handelt sich in diesem Fall um ein erst 2½jähriges Mädchen, das nach der Angabe des behandelnden Arztes von gesunden Eltern stammt. Die Familienanamnese ergibt keinen Anhaltspunkt für eine Genese der Geschwulst. Die Geburt des Kindes verlief völlig normal, doch waren Geburtsgewicht und Länge etwas über dem Durchschnitt. Das Mädchen entwickelte sich in der Folge auffallend rasch, war aber seither immer gesund.

Jetzt im Alter von 2½ Jahren bekam es innerhalb von 2 Monaten „einen dicken Bauch". Dabei fiel den Eltern besonders die Blässe der Kleinen und die dauernden Blutungen aus dem kindlichen Genitale auf; dazu machte das bisher recht muntere Kind einen merklich müden Eindruck, zeigte keine Lust mehr zum Spielen und auch der Appetit ließ stark nach.

Die gynäkologische Untersuchung ergab als Ursache der Vorwölbung der rechten Abdominalseite eine etwa doppelfaustgroße ringsumtastbare Resistenz im rechten Bauch, sehr wahrscheinlich ausgehend von den rechten Adnexen. Auffallend war eine ausgeprägte Behaarung des mons veneris und auch schon eine beginnende Ausbildung von Achselhaaren. Eine Schwellung beider Brüste konnte nicht festgestellt werden. Ebenso waren die äußeren Genitalien noch im kindlichen Zustand verblieben. Auch in seiner Körperlänge war das Mädchen etwa doppelt so groß als es seiner Altersstufe nach entsprechen würde, dabei ist es aber auch in seiner intellektuellen Entwicklung gleichaltrigen Kindern voraus, es wird als ein äußerst aufgewecktes Kind geschildert.

Da der Tumor an Ausdehnung zunahm und sich gleichzeitig auch der Zustand des Kindes verschlechterte, mußte zur Operation geschritten werden.

Nach Eröffnung des Abdomens durch einen medianen Laparotomieschnitt kam ein großer Tumor des rechten Ovars zum Vorschein, der ringsum frei beweglich war und keinerlei Verwachsungen mit seiner Umgebung aufwies, mit Ausnahme einer Adhäsion an einer einzigen umschriebenen Stelle mit einem Zipfel des großen Netzes. Unter Zurücklassung des intakten anderen infantilen Ovars samt dem Uterus, wurde der Tumor entfernt. Im ganzen Bereich des Abdomens fanden sich keine Metastasen! Bei der Operation fiel die Größe des Utrus auf, der auf das gut Doppelte bis Dreifache der kindlichen Norm gewachsen war und so fast dem einer geschlechtsreifen Virgo an Größe gleichkam.

Die kleine Patientin hat die Operation gut überstanden und sich hernach sehr schnell erholt. Die früheren Genitalblutungen sind seither nicht mehr aufgetreten und dadurch wich auch die Blässe einer gesunden Hautfarbe. Ebenso ist auch die Scham- und Achselbehaarung verschwunden. Jetzt fühlt sich das Kind wieder frisch und munter und ist völlig gesund.

Der nach der operativen Herausnahme nun vorliegende Tumor erscheint makroskopisch als das ganze stark vergrößerte rechte Ovar. Seine Gestalt ist längsoval und mißt in der Länge etwa 20 cm und der Breite nach ca. 13 cm. Infolge einer geringgradigen Abplattung in einer Querrichtung entstand eine Art obere und untere stumpfe Kante. Den ganzen Tumor umgibt eine allseits geschlossene dicke Bindegewebskapsel. Ihre Oberfläche ist glatt, sie weist weder größere Vorbuckelungen noch Auflagerungen auf; ihre Farbe dunkelrot durchscheinend (blutzystenartig). Die Konsistenz der Geschwulst ist uneinheitlich: stellenweise prallelastisch, daneben sind auch schwammig-feste Partien zu tasten. Fluktuation ist jedenfalls deutlich zu fühlen. An der einen Seite der Geschwulst und zwar mehr gegen die obere Tumorkante zu, sitzt die unverletzte Tube mit ihrem Fimbrientrichter fest auf; sie ist gleich dem Uterus merklich vergrößert. Etwas unterhalb von ihr, also ungefähr in der Mitte dieser Seite, ragen von der Oberfläche zwei mit Seidenfäden wurstzipfelartig abgebundene Stellen der Tumorkapsel kurz vor, die nur etwa 2 querfingerbreit von einander abstehen. (Hilus des Ovars?) Wir wollen wie beim normalen Ovar den Pol des Tumors, gegen den die Fimbrien weisen, die „extremitas tubaria" heißen und dementsprechend den entgegengesetzten Pol „extremitas uterina". An der gegenüberliegenden Seite des Ovartumors, ebenfalls nahe der oberen Kante, aber mehr der extremitas tubaria zu gelegen, haftet an einer umschriebenen Stelle eine ca. zwei markstückgroße glasartig durchsichtige dünne Membran, deren fetzige Zipfel frei weghängen. Es handelt sich hier um ein abgerissenes Stück vom großen Netz, das damit an dieser Stelle verwachsen war. In der Membran verlaufen baumförmig verästelt dünne, dunkelblaurote, bluterfüllte Gefäße; nur die größeren von ihnen werden in ihrem Verlaufe von vielen rosenkranzartig hintereinander gereihten und stecknadelkopfgroßen, grauweißen (Lymph)knötchen begleitet. Die Ovarialkapsel selbst besitzt nur an ihren Kanten eine geringgradige Gefäßinjektion.

Bei der Eröffnung der Geschwulst durch einen längs der oberen und unteren Kante geführten Schnitt fließt reichlich sanguinolente seröse Flüssigkeit ab. Hernach erkennt man,

daß die uterine Hälfte des Tumors von einem einzigen großen Hohlraum eingenommen wird, der keine Kammerung mehr aufweist, doch sprechen die in der Gegend der oberen Kante noch stehengebliebenen kurzen Reste von bindegewebigen Septen für seine Entstehung aus einer multilokulären Zyste. Seine derbe Wandung — sie stellt zugleich auch einen Bezirk der Tumorkapsel dar — trägt an vielen Stellen unterschiedlich große, vorwiegend warzenförmige oder fast blumenkohlartige grauweiße Exkreszenzen in großer Anzahl, die dem tastenden Finger eine samtartige Konsistenz darbieten und bei genauer Untersuchung aus zahllosen Papillen zusammengesetzt erscheinen.

Im Gegensatz dazu bietet die tubare Tumorhälfte auf der Schnittfläche ein gummischwammartiges Bild; sie setzt sich nämlich aus zahllosen, ungleich großen Zysten zusammen, die durch dünne bindegewebige Septen von einander abgekapselt sind. Den Boden solcher Zysten bilden wiederum kuppelförmig hereinragende, dunkelblaurot durchscheinende fluktuierende Blutzysten, die aber infolge ihrer tieferen Lage von dem Längsschnitt nicht mehr eröffnet werden konnten. Besser noch als ein solcher Längsschnitt lassen mehrere parallel zueinander geführte Querschnitte den multilokulären Aufbau dieser tubaren Geschwulsthälfte zutagetreten, der sich aus vielen, sowohl neben wie übereinander gelagerten, großen, kleinen und allerkleinsten Blutzysten zusammengesetzt. Auch von den bindegewebigen Wänden dieser vielen Zysten gehen zahlreiche blumenkohlähnliche, grauweiße Exkreszensen ab, die hier stärker gewuchert sind, sodaß kleinere Zysten davon vielfach ganz ausgefüllt werden. Bisweilen erscheinen diese Wucherungen makroskopisch auch in Form von kleinen, kompakten Knollen.

Als Inhalt befindet sich in allen Zysten blutig-seröse Flüssigkeit; vielfach erscheint ihr etwas grauweiße, breiige Masse von nekrotischem Tumorgewebe beigemengt.

Wie bereits erwähnt, teilte ein Längsschnitt den Tumor in zwei Hälften. Nachdem die Geschwulst in Kaiserling-Flüssigkeit fixiert worden war, wurden zur histologischen Untersuchung aus verschiedenen Gebieten dieser beiden Neoplasmahälften 4 Uebersichtsquerschnitte entnommen, die auf folgende Weise gewonnen wurden: Der erste Querschnitt geht durch die unilokuläre Zyste der Tumorhälfte, 2 weitere gehen parallel und in einigem Abstand zueinander durch das Zystenkonglomerat dieser gleichen Tumorhälfte. Der 4. Querschnitt wurde durch das Zystenkonvolut der zweiten Tumorhälfte geführt.

Da eine solche Querschnittsfläche durch eine ganze Tumorhälfte für einen Objektträger zu ausgedehnt war, mußte jede von ihnen in je 3 etwa gleichgroße „blockgerechte" Teile zerteilt werden. Diese $3 \times 4 = 12$ Blöcke wurden nach den entsprechenden Vorbereitungen hierzu in Zelloidin eingebettet. Dann wurde von jedem Block immer je ein Schnittpräparat mit Hämatoxylin-Eosin und je eines nach der Bindegewebsfärbung nach van Gieson angefertigt. Eine Glykogenfärbung konnte nicht gemacht werden, da die (formalinhaltige) Kaiserling-Fixierungsflüssigkeit das Glykogen nur mangelhaft zu konservieren pflegt. An einem Präparat wurde eine Lipoidfärbung nach Lorrain-Smith-Dietrich angestellt, die aber ein negatives Ergebnis erbrachte.

Nach der makroskopischen Betrachtung und der daran angeschlossenen kurzen Erläuterung der bei der Herstellung der Gewebsschnitte angewandten Technik wenden wir uns der histologischen Untersuchung der Geschwulst zu.

Fassen wir die Befunde der einzelnen histologischen Schnitte kurz zusammen, so erhalten wir als Endresultat das Bild eines vielkammerigen serösen papillären Ovarialkystoms, das in eine straffe Bindegewebskapsel eingeschlossen ist. An ihrer Außenseite fehlt jede Epithelbedeckung. Die Tumorkapsel erscheint auf dem Schnitt als breites Bindegewebsband, das gebildet wird aus vielen langspindeligen Bindegewebszellen mit reichlicher Ausbildung von verschieden dicken Bindegewebsfibrillen, die in mäßig dichtem Geflecht in verschiedenen Richtungen verlaufen, sodaß sie teils quer, teils längs oder schräg getroffen sind. Wo die Schnittführung parallel zu ihrer Verlaufsrichtung erfolgt ist, bieten sie das Bild von gewellten Zügen. Zwischen diesen Bindegewebsfibrillen liegen sehr viele Kapillaren mit spindeligen Intimazellen, daneben auch einige größere und kleinere Blutgefäße. Neben den Blutkapillaren sind auch noch eine große Zahl Lymphspalten vorhanden. Diese und die kleinen Gefäße sind meistens stark erweitert. Die Gefäßlumina sind vollgepfropft mit Erythrozyten, dabei werden Leukozyten häufig wandständig angetroffen. Die Gefäße sind entsprechend ihrem Verlauf mit den Bindegewebsfibrillen schräg und quer geschnitten. Die Textur der Kapsel ist nicht an allen Stellen gleich straff, es kommen auch locker gebaute und aufgefaserte Bezirke vor. Sie weist ferner einige große, gelbliche, hyalin-degenerierte Partien ohne Kernzeichnung auf. In dieser Bindegewebslamelle fallen eigenartige Gebilde auf, die aus einem einreihigen Kranz platter Zellen um eine große helle Zelle bestehen, und damit Ureiern ähnlich sehen. Einen gleichen Aufbau zeigen auch die einzelnen Zystenwände.

Von ihnen erhebt sich das Bindegewebe zu schmalen verschieden langen Papillen, die mit einem mächtig proliferierten atypischen Epithelüberzug bekleidet sind. Diese bindegewebigen grazilen Zotten zeigen ein starkes Längenwachstum, verzweigen sich reichlich filigranartig, wachsen aufeinander zu, gehen so reichliche Anastomosen miteinander ein und feldern dadurch gewissermaßen das Zystenbild auf dem Schnitt. Durch Einreißen von dünnen Zystenwänden oder durch ihre teilweise Degeneration werden Pseudopapillen vorgetäuscht. Je nach ihrer Verlaufsrichtung sind die Papillen längs, quer oder tangential getroffen. Im Papillenstroma verläuft eine zarte Blutkapillare.

Dem bekleidenden Epithel ist eine derartig hohe Wachsenergie zu eigen, sodaß es nicht bloß die Wände, Septen und Papillen in mehreren Lagen bedeckt, sondern auch durch seine mächtige Proliferation die interpapillaren Zwischenräume völlig einnimmt. So füllen die Papillen mit ihren dentritischen Vegetationen manchmal ganze Zystenräume aus. Manche im Zentrum des Tumors gelegene Zysten zeigen beginnende Nekrose, dabei wird die Kernzeichnung vermißt, es ist nur Zelldetritus vorhanden, die fibrilläre Struktur ist aber noch relativ gut kenntlich. Auch die Mitte der großen Zysten neigt zum Untergang des Tumorgewebes durch massige Nekrosen mit reichlichen Hämorrhagien.

Dort, wo die Tumorkapsel an ihrer Innenseite noch keine Bindegewebszotten treibt, sitzt in mehreren unregelmäßigen, also nicht überall gleichmäßig dichten Lagen, ein dunkelgefärbtes Epithel auf. Eine pallisadenförmige Aufstellung ihrer basalen Zellreihe ist nicht ausgeprägt, auch ist der Epithelbesatz nicht überall gleich scharf von der Tumorkapsel abgesetzt, wenngleich ein eigentliches Einwachsen dieser Zellen in die Bindegewebslamelle nicht vorhanden war. Es ist seinem Charakter nach weder ein Plattenepithel, noch zylindrisch, noch auch ausgesprochen kubisch. Die Zelle ist von ungleicher, durchschnittlich mittlerer Größe; der dunkelgefärbte Kern rund, oval oder auch polygonal, gleichfalls unterschiedlich groß. Er füllt fast die ganze Zelle aus, sodaß nur ein schmaler Protoplasmasaum übrig bleibt, der dort, wo die Zellen ganz besonders dicht beieinander liegen, oft gar nicht mehr deutlich nachzuweisen war. So zeigt dieses Epithel eine ausgesprochene Polymorphie. Dieser Epithel„besatz" verläuft nicht an der ganzen Innenseite der Tumorkapsel in kontinuierlicher Folge, sondern ist an einigen Stellen ganz unterbrochen. Dort, wo das Tumorkapsel-Bindegewebe ganz flache und niedrige Papillen bildet, sind auch diese von einer mehrschichtigen Lage solcher atypischer dunkler Epithelzellen bedeckt.

Diese sind auch da nicht überall gleich dicht gereiht, sondern im Gegenteil, hier findet sich — wenn auch nur an einigen ganz wenigen Stellen schon ein Uebergang zu etwas lockerer Anordnung, wobei das Protoplasma etwas breiter wird, und dadurch solche kleine Bezirke ein helleres Aussehen gewinnen. Ja, sogar eine Andeutung von ganz kleinen „Lücken" zwischen solchen Zellen ist zu sehen.

Dieses Größerwerden des Epithels unter Verbreiterung des Protoplasmasaumes und Aufhellung seines Kernes wird erst dort viel deutlicher, wo die Bindegewebszotten schon etwas länger geraten sind; hier stoßen wir auf ein großzelliges polygonales Epithel mit relativ großem ovalen oder runden locker gefügten Kern, der durch einen Nucleolus und viele feine dunkle Granula ausgezeichnet ist. Er differenziert sich durch seine Kernmembran scharf gegen den hellen breiten Protoplasmasaum. Die Zellen selbst sind mäßig gut von einander abgegrenzt. Sie sind nicht gleich groß und zeigen ebenfalls eine ausgesprochene Zellvariabilität. In einer Anzahl von ihnen scheinen Kernteilungsfiguren auf. Wir gehen nicht fehl, wenn wir auf Grund der deutlichen Uebergänge von den vorher geschilderten dunkelgefärbten kleineren Epithelien in die hier stehenden größeren Epithelzellen annehmen, daß es sich hier letzten Endes um das gleiche Epithel handeln muß, das nur je nach seinem Standort aus unbekannten Ursachen heraus entweder mehr die eine oder andere Gestalt angenommen hat. Auch hier ist es schwer, diese Zelle irgendwo einzuordnen. Sie erinnert entfernt an das Uebergangsepithel der Harnwege, noch mehr aber gleicht es großen Luteinzellen, doch spricht der negative Ausfall der spezifischen Färbung auf „Lipoid" neben der ganz anders gearteten klinischen Erscheinungsform g e g e n diese Annahme. Sie ist also nur „Luteinzellen ä h n l i c h", was ich mit dem Worte „Luteinoid" zu charakterisieren versuchte.

Aus der Masse des Zellverbandes ragt hin und wieder eine einzelne, große, besonders helle, gequollene und blasig aufgetriebene Zelle hervor, die bei oberflächlicher Betrachtung eine gewisse Aehnlichkeit mit einer Ureizelle besitzt. Das Epithel ist im ganzen locker gefügt. Zwischen ihm scheinen helle kleine „Lücken" auf, etwa von der Größe einer solchen Epithelzelle. Diese „interzellulären Lücken" sind als durch Degeneration oder Ausfallen von Epithelzellen aus dem Zellmosaik entstanden zu denken. An manchen Stellen hat es den Anschein, als ob einige Epithelien miteinander durch protoplasmatische Fortsätze zusammenhängen, die dadurch solche polygonale oder rundliche Lücken begrenzen. So entsteht eine Art netzförmige Anordnung.

Daneben fallen im Epithelmosaik noch andere, aber viel größere „Vakuolen" auf, deren geronnener homogener Inhalt sich mit Hämatoxylin-Eosin schwach rosa und nach van Gieson gelbbraun färbt, und manchmal Einschlüsse aus Resten von Zellkernen oder in Degeneration begriffene ganze Zellen nebst protoplasmatischen Strängen enthält. (An einem einzigen solchen Gebilde war ganz deutlich der allmähliche Uebergang von den Tumorzellen über Degenerationsstufen bis zu den Kernresten und völliger kolloider Verflüssigung zu sehen.) Danach und auf Grund der charakteristischen Zelleinschlüsse in den Vakuolen ist mit Sicherheit ihr Entstehen auf Kolliquationsnekrose einer Anzahl solcher Tumorepithelien zurückzuführen. Die Gestalt solcher Vakuolen ist meist rund oder oval; durch Zusammenfließen mehrerer solcher kleinerer können größere, auch längere und ausgedehntere oder sogar unregelmäßige Formen entstehen. Eine eigentliche, charakteristische „Radiärstellung" der die Vakuolen kranzartig begrenzenden nächsten Epithelzellen erschien nur in ganz wenigen Fällen deutlich, in der Mehrzahl war nur ein etwas dichter Aneinander-Treten solcher Zellen an die nach außen nächstfolgenden zu sehen, sodaß auf diese Weise nur ein schmaler Saum dichter stehender Zellen die Vakuolen kranzartig umgab, aber selbst dies war nicht überall deutlich ausgeprägt. Eine äußere bindegewebige Umhüllung solcher „follikuloider" Bildungen nach Thecaart fehlte überall.

Die auf den Bindegewebssprossen direkt aufsitzenden basalen Epithelzellen zeigen im allgemeinen keine pallisadenförmige Anordnung dazu, wenn es auch manchmal den Anschein danach hat. An einigen Schnitten müssen wir aus der bestimmten Richtung der Epithelien und der dabei auftretenden Verschmälerung von Kern und Zelle den Schluß ziehen, daß hier wahrscheinlich innerhalb des Epithelgefüges Spannungen aufgetreten sein müssen, die bei der Fixation oder Färbung entstanden sind. Nur in einigen Präparaten sah ich in der Mitte zwischen je 2 Papillen eine eigenartige schmale Verdichtungszone der hier dichter stehenden Tumorepithelien, welche dichtere Anordnung mit großer Wahrscheinlichkeit durch den Wachstumsdruck der hier von zwei Seiten auf einander loswachsenden Epithelien hervorgerufen worden zu sein scheint.

In den Lymphspalten der Tumorkapsel und der Kammersepten wuchern in gänsemarschähnlicher Reihung die vorhin beschriebenen dunklen atypischen kleineren Zellen, sie nehmen aber auch die Gestalt der helleren und größeren Tumorzellen an, besonders dort, wo sie die zu Lakunen erweiterten Lymphgefäße der Tumorkapsel ausfüllen oder nestartig innerhalb des Bindegewebes liegen. In den Lymphspalten treffen wir

sporadisch, psammomartige, unregelmäßig geschichtete kleine Kalkkörner an, die sich aus einer Anzahl Tumorepithelien durch Verklumpung und nachträgliche Verkalkung gebildet haben. Manche dieser Tumorzellen liegen in kleinen Gruppen, aber auch häufig einzeln in den Maschen eines Netzes von Bindegewebsfabrillen eingeschlossen. Diese Art der Durchwachsung mit Epithelien erhält eine Parallele in den Stellen des Tumors, wo von den Septen und Papillen feine fibrilläre Stränge zwischen das Epithelgefüge eindringen und dieses zu Haufen oder Strängen oder Zellinseln zersprengen, was wir kurz als „cylindromatösen Bau" charakterisieren können.

Eine reaktiv-entzündliche Rundzelleninfiltration im Bindegewebe trat nicht auffallend hervor.

Wir sahen vorhin den Uebergang der dunklen kleineren Epithelzellen in das helle, größere Epithel, das durch seine Aehnlichkeit mit Luteinzellen bereits eine geringe Ausdifferenzierung andeutet. Eine weitaus größere Metamorphose des Epithels zu „sarkomähnlichen" Formen hat sich in zwei nestartigen Partien des Tumors abgespielt, die im folgenden kurz beschrieben werden: Der erste dieser beiden Bezirke wird ringsum nach Zystenart von einer Bindegewebskapsel eingeschlossen. Von einer ihrer Seiten entspringt eine Anzahl bindegewebiger Trabekel, die oft Papillen gleichen. Sie ziehn in unregelmäßigen Abständen voneinander in schräger Richtung nach der gegenüberliegenden Seite. Sie treiben astartig kleinere Sekundärverzweigungen. Sie alle tragen einen dichten bortenartigen Besatz von dicken spindeligen Zellen in gleichfalls starker Wucherung. Daneben finden sich auch mehr rundliche Zellen ohne Protoplasmasaum, die den Zellen bei Rundzellensarkom gleichen. Deutlich sind Uebergänge von diesen spindeligen Zellen zu den kleinen runden Zellen vorhanden. Diese kleinen Zellen sind relativ dunkel gefärbt, haben runden oder ovalen Kern, Protoplasmasaum kaum zu erkennen. An vielen Stellen war es überhaupt ganz unmöglich, eine interzelluläre Substanz festzustellen, wodurch sich die Entscheidung sehr schwierig gestaltete, ob hier nun Carcinom oder Sarkom vorlag, zumal wenn an diesen Stellen die Form und Anordnung der Zellen für Sarkom sprach. Daneben kommen aber wieder die früheren Luteinzellenähnlichen, also „luteinoiden" Tumorzellen vor und auch zwischen ihnen und den rundlichen Sarkomzellen finden sich Uebergänge. Es liegt also hier ein ganz eigenartiges histolog. Bild vor, eine „sarkoide" Wucherung der Granulosazellen.

Wir sind der Meinung, daß es sich nur um eine diffuse „sarkomähnliche" Wucherung der epitheliälen Tumorelemente

handelt. Hatten wir doch auch bei den ersten histolog. Probeschnitten nicht das typ. Bild des Granulosazelltumors gefunden, sondern eigentümliche Parenchymkörper mit netzartig verbundenen Elementen, so daß hier das Bild an gewisse mesenchymale Sarkome erinnert, obwohl wir auch diese Bilder bei der Untersuchung weiterer Stellen aus der Geschwulst, als eine besondere Metamorphose der epithelialen Tumorkomplexe ansehen mußten.

Der zweite Tumorbezirk bringt innerhalb des „luteinoiden" Tumorgewebes Einsprengungen von indifferenten spindeligen Zellen ohne ausdifferenzierte Zwischensubstanz. Diese Spindelzellen lagern sich büschelförmig oder wirbelartig aneinander. Daneben zeigt aber auch schon das „luteinoide" Geschwulst-Gewebe eine gewisse Unruhe, die sich in der Formveränderung mancher Zellen ausdrückt.

Das Ovarialparenchym ist bis auf die fraglichen „Ureier" in der Tumorkapsel durch das exzessive Wachstum des Tumorparenchyms durch Druckatrophie völlig geschwunden.

Im Hinblick auf die Prognose führe ich noch das Ergebnis der Untersuchung des adhärenten Netzzipfels an: Es kommen darin keine metastatisch verschleppten Tumorzellen vor.

Die „follikuloiden Vakuolen" innerhalb des Tumorepithelgefüges, die „luteinoiden" Epithelien, (die also schon etwas weiter ausdifferenzierte Granulosazellen darstellen, wobei die kleinen dunkelgefärbten Tumorepithelien an den flachen Stellen der Tumorkapsel-Innenseite als eigentliche „Granulosazellen" gelten können), ferner der cylindromatöse Bau an mehreren Stellen im Tumor, weiterhin die beiden sarkomähnlichen Tumorbezirke, dann die Neigung zu Nekrosen und Blutungen, vielleicht auch noch die relative Gutartigkeit des Tumors, ganz besonders aber der hormonale Effekt der Tumorzellen, der klinisch in der pubertas praecox zum Ausdruck kam, und zum Schluß auch noch der Umstand, daß die sekundären Geschlechtsmerkmale sich nach der Entfernung des Tumors wieder ganz zurückgebildet hatten, dies alles begründete die Diagnose:

Granulosazelltumor.

Von den epithelialen Tumoren, die mit einem solchen hormonalen Einfluß auf den weiblichen Körper begleitet sind, kennen wir nur die Granulosazelltumoren, deren hormonaler Effekt sich in allen Fällen übereinstimmend im Sinn einer „Verweiblichung" auswirkt. Dies wird natürlich in den beiden

extremen Fällen am deutlichsten in Erscheinung treten, wo physiologischerweise die Menge des weibl. Hormons fast null ist. Ein Kind würde dadurch vorzeitig geschlechtsreif (pubertas praecox) und bei einer Matrone müßten wieder Genitalblutungen in Form von Metrorrhagien auftreten.

Normalerweise setzt kurz vor Beginn der Pubertät in den zahllosen kleinen Eierstocksfollikeln ein starkes Wachstum der Granulosazellen mit Sekretion ein bis zur Ausbildung von Graaf'schen Follikeln; deren Hormon veranlaßt erst das Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale sowie eine Hypertrophie der Uterusmuskulatur und die Proliferationsphase des Endometriums. In den Fällen nun, in denen aus den Graafschen Follikeln aus irgendwelchen Gründen der sogenannte Follikelsprung des Eies nicht erfolgen kann, — bei der sogenannten Follikelpersistenz — kommt es auch zur „Persistenz der Proliferationsphase" der Uterusschleimhaut, die dabei zu einer hohen Lage heranwächst, was histologisch unter dem Bilde der sogenannten granulär-zystischen Hyperplasie einhergeht; in den obersten Schichten der Uterusschleimhaut kommt es bald durch Gefäßthrombose und Infarktbildung zu Ernährungsstörungen mit folgender Abstoßung dieser obersten nekrotischen Schicht, was von starken Blutungen begleitet ist, die sogenannte „Metropathia hämorrhagica".

Den höchsten Grad dieser glandulär-zystischen Hyperplasie finden wir bei Granulosazelltumoren. O. Kleine behauptet sogar, „daß der Nachweis einer Myo- und Endometriums-Hyperplasie mit hormonaler Blutung, zumal bei Kindern (pubertas praecox) und bei Matronen für Granulosazelltumoren pathognomonisch sei, zumal, wenn sie nach Tumorentfernung sistieren."

Rob. Meyer spricht hier von einem „Symptomen-Komplex: Hypertrophie des Uterus und seiner Schleimhaut und Blutungen." Dabei ist eine germinale Funktion des Ovars nicht mehr vorhanden, da ja kein Ei ausgestoßen wird. Aus all dem ist der Rückschluß zwingend, daß auch hier als die auslösende Ursache solcher Erscheinungen eine d a u e r n d e Follikelhormonproduktion vorliegen muß. Follikelhormon in Granulosazelltumoren haben außer Rob. Meyer noch Otto Neumann, Klaften, Pahl und Schuschania nachgewiesen. Vor schon ziemlich langer Zeit wurden auch einige Fälle von Genitalblutungen bei Eierstockskrebs oder Ovarialsarkom beobachtet. Habbe stellt dabei mit Recht die Frage, „ob es sich dabei nicht doch um Fälle von Granulosazelltumoren gehandelt hat?" Der Kuriosität halber will ich noch erwähnen, daß nach einer Gemeinschaftsarbeit von Dingemanse, Freud, de Jongh, und

Laquer, im Blut von carcinomatösen Männern und Frauen sehr große Mengen von Follikel-Hormon gefunden wurden.(?)

Wir wissen heute, daß die Tumorzellen nicht bloß die Form ihrer Matrix mehr oder weniger gut nachahmen, sondern auch deren Sekretion oder Inkretion (wobei natürlich auch hier qualitative Unterschiede vorhanden sein werden.)

Der Name „Granulosa" zelltumoren kommt daher, I. weil das Epithel solcher Tumoren den Zellen der „Membrana granulosa" fertiger Eifollikel gleicht, und II., weil sich diese Granulosatumorzellen zu „follikuloiden" Gebilden formieren.

Daher müssen diese Zellen nach dem eben vorher über Inkretbildung von Tumorzellen Gesagten als die Produktionsstätte des Follikelhormons angesehen werden.

Ueber die Genese solcher Geschwülste glaubte man vor Rob. Meyer sie von den „Granulosazellen" bereits fertiger Eifollikeln herleiten zu können. Aschner hält als Einziger auch heute noch an dieser Meinung fest, für die er Beweise zu haben glaubt. Gegenwärtig aber nehmen alle in Uebereinstimmung mit Rob. Meyer als den Ausgangspunkt dieser Blastome die sogenannten „Walthard'schen Granulosazellstränge" oder die ihnen identischen „Rob. Meyer'schen Granulosazellballen" an. Sie stammen ursprünglich vom Keimepithel ab und wurden embryonal bei der Eibildung in die Tiefe des Ovars verlagert, fanden aber wahrscheinlich infolge überschüssiger Bildung bei der Formierung der Eifoikel keine Verwendung und statt nun, wie normal zu Grunde zu gehen, blieben sie hier liegen und sind aus irgend einer unbekannten Ursache in blastomatöses Wachstum geraten. Rob. Meyer fand nämlich bei älteren Föten und Kindern solche unverbraucht liegen-gebliebene Granulosazell„ballen", in denen er sogar verkümmerte Eizellen zu sehen glaubte. Er meint, daß solche Granulosazellballen „auch im späteren Leben noch und zwar unabhängig von einer Eizelle erhalten bleiben können, was für das Vorkommen solcher Tumoren bei älteren Frauen als Erklärung herangezogen werden könnte." Für mich ist es aber fraglich, ob solche Zellen so lange Jahre hindurch in „Ruhe" liegen bleiben können.

Den Ausgang solcher Tumoren von „Thecazellen" verneint Rob. Meyer, denn sie treten überhaupt erst dann in Erscheinung, wenn das Ei bereits schon von Granulosazellen umgeben ist. Nach demselben Gewährsmann bleiben Thecazellen nur solange erhalten, solang „ihr" Ei lebt. Solange dauert auch ihr Wachstum an; geht das Ei zu Grunde, trifft sie das gleiche Schicksal. Auch ist bisher noch kein Fall von „Ueberleben oder blastomatösem Wachstum" bekannt geworden.

Eine ganz neue Ansicht bringt A. Fischel (zitiert nach Klaften). Er leitet die Abstammung dieser Granulosazellen vom „Mesenchym" ab: Diese Theorie kann uns als eine Erklärung für das Vorkommen von Sarkomnestern in Granulosazelltumoren willkommen erscheinen. „Demnach könnte aus den indifferenten Mesenchymzellen je nach Differenzierungsrichtung entweder Granulosazellepithel oder Sarkomgewebe entstehen."

Die erste Beschreibung eines Tumors mit follikuloiden oder eiähnlichen Gebilden finden wir bei Luigi Acconci 1890. Er fand in einem papillären Ovarialtumor innerhalb des Papillenepithels „primordialeierähnliche Gebilde".

1895 folgt C. v. Kahlden mit einem Bericht über einen Tumor von ausgesprochen follikuloidem Bau, der wegen seiner charakteristischen Gestalt als der „v. Kahlden'sche Typ" eines Granulosazelltumors in die Literatur eingegangen ist.

Ein gutes Stück weiter in der Kenntnis solcher Tumoren brachten uns 1914 die veröffentlichten Fälle von Werdt, der als erster die Bezeichnung „Granulosazelltumor" vorgeschlagen hat.

Aber erst Rob. Meyer gelang es durch seine erste Mitteilung 1915 und dann auch noch durch alle späteren Publikationen endlich Klarheit und Ordnung in die epithelialen Tumoren des Eierstocks im Allgemeinen und der Granulosazelltumoren im Besonderen zu schaffen. Er teilt die Granulosazelltumoren nach ihrem histologischen Bau in 3 Grundtypen ein: I. follikuloider Bau, II. cylindromatöser Bau, III. eins und zwei gemischt, und evtl. noch IV. diffuses Wachstum.

Wir gehen aus von dem einfachen „follikuloiden" Typ, welche Differenzierungsrichtung von diesen Zellen als „Granulosazellen" naturgemäß in erster Linie und am häufigsten eingeschlagen wird. Aus dieser „artspezifischen Form" entwickeln sich durch verschiedene Vorgänge alle anderen Typen.

Der erste follikuloide Typ wurde, wie schon erwähnt, von Kahlden zuerst beschrieben. Innerhalb von Epithelhaufen treten kleine Hohlräume auf, die mit einer rosa gefärbten, strukturlosen und homogenen Masse, evtl. mit Zelleinschlüssen erfüllt sind. Eier fanden sich nie darin. Die Umsäumung bilden eine Reihe von kurzen, kubischen (granulosazellartigen) Epithelien, deren Kerne basal gegen den Hohlraum zu stehen. Folgt noch eine zweite solche Zellreihe, dann rücken deren Kerne in Antipodenstellung zu dieser ersten Kernreihe, also gegen die umgebende Bindegewebslamelle hin, welche diese follikuloiden Bildungen nach Thecaart außen umgibt. Bei dieser Kernstellung entsteht zwischen beiden Kernreihen ein breiter Proto-

plasmaring. Dieses Theca-Bindegewebe kann auch mehrere solcher follikuloider Formungen einschließen, die dann scharf voneinander getrennt sind. Falls die Granulosazellen darin zu wuchern beginnen, kann die ganze Struktur verloren gehen, es sind dann nur noch große Epithelhaufen oder Zapfen, die sogar einem Sarkom gleichen können.

Aehnlich wie bei der Bildung des corpus albicans sich Bindegewebe mit Gefäßen aus der Theca zwischen die lipoidhaltigen Granulosazellen eindrängt, so kann auch hier das Bindegewebe in die follikuloiden Bildungen des Tumors einfallen und nach Art eines cylindromatösen Baues die Epithelien in Haufen oder Stränge unterteilen. Eine Spielart davon ist die sogenannte Moiréform. Habbe sieht dies Einwachsen von Bindegewebe „als einen Versuch der Selbstheilung an, ähnlich wie bei der produktiven Tuberkulose. Das wäre als die pathologisch-anatomische Unterlage für die klinische Benignität zu werten".

Später werden auch Fälle veröffentlicht, wo innerhalb eines Epithelhaufens Vakuolen von verschiedener Gestalt auftreten, wobei die begrenzenden Uferzellen sich unter dem Druck der Vakuolenflüssigkeit mehr oder minder radiär aufstellen; dabei steht auch diejenige Zellreihe, die außen an das begrenzende Bindegewebe anschließt, in pallisadenartiger Anordnung.

In wieder anderen Fällen werden neben diesen „Vakuoln" auch ganz kleine interepitheliale „helle Lücken" erwähnt, ähnlich denen unseres Tumors. Sie werden in Analogie gebracht mit den „Nährvakuolen" zwischen den Granulosazellen reifer Follikel.

Nach Habbe neigen Granulosazelltumoren sehr zu degenerativem Zerfall, den er für die großen Zysten verantwortlich macht, die wir sehr häufig in Granulosazellblastomen gleich wie in den unseren antreffen und die durch Nekrose des Tumorepithels entstanden sind. Nach der Ansicht des gleichen Autors tendieren solche Blastome auch sehr zu regressiver Metamorphose. Daher sieht das Tumorepithel in einigen Fällen garnicht mehr den Granulosazellen ähnlich. Dies wären neben der „Mesenchymzellentheorie" von A. Fischel eine weitere Erklärung für die Sarkompartien in solchen Tumoren. So fand Rob. Meyer einen Granulosazelltumor, in dem deutlich Uebergänge von Epithelzellen zu Sarkomzellen zu sehen waren, wo also, wie in unserem Falle, die eine aus der andern entstanden ist. Kermauner sah nur selten Sarkome in kindlichen Ovarien, deshalb reiht er jetzt die meisten dieser in die Gruppe der „Granulosazelltumoren" ein, da er sie für „desmoplastische Wucherung von Krebs" hält.

Ant. Lellbach hat einen Fall mitgeteilt, dessen Granulosazellen eine wabige Struktur besitzen, ähnlich wie auch in unserem Neoplasma an vielen Stellen. Geht die Differenzierung weiter zu „luteinisierten" Granulosazellen, dann erscheint die Tumorzelle als „Luteinzelle" mit positiver Lipoidfärbung und bereits auch schon makrospopisch sichtbaren gelben Stellen im Tumorgewebe. Dabei stellt sich Luteinhormonproduktion ein mit dem dafür charakteristischen Effekt: Amennorrhoe, Hyperplasie und Sekretion der Brustdrüsen und Auftreten der „Sekretionsphase" der Uterusschleimhaut wie bei Corpusluteumpersistenz. Rob. Meyer behauptet zwar, die Lipoidfärbung falle zurzeit der Blüte der Luteinzellen oft negativ aus, positiv erst dann, wenn die Degeneration der Luteinzellen einsetzt. Die Zellen unseres Tumors sind nicht ganz bis zu den „Luteinzellen" ausdifferenziert, sondern nur „Luteinzellenähnlich".

Aus den so ganz verschiedenen Zellformen, die von den ursprünglichen follikuloiden Bildungen oft sehr stark abweichen, ist es oft äußerst schwer, ein solches Blastom noch als Granulosazelltumor zu erkennen, wenn man nicht Glück hat und an irgend einer Stelle im Tumor doch noch follikuloide Gebilde oder cylindromatösen Bau entdeckt.

Jetzt bleibt nur noch etwas über die papillöse Form unseres Granulosazelltumors zu sagen. Das Granulosaepithel stammt vom oberflächlichen Keimepithel des Ovars ab. Ebenso auch die serösen papillären Cystome. Demnach müßte das Epithel in unserem Tumor vielleicht beide Differenzierungspotenzen in sich vereinigen. Durch diese Hypothese versuche ich die Genese vorliegenden Tumors zu klären.

Interpapilläre Spalten und Zysten erwähnt schon von Rindfleisch in einem Fall von papillärem Kystom. Kermauner fand in 20 Fällen von krebsigen Papillomen teils regelmäßige, teils unregelmäßige Lücken im Epithelgefüge in der Größe von 2 Zellen; wiewohl dabei keine bestimmte Anordnung der sie begrenzenden Uferzellen hervorgetreten ist, faßt er sie dennoch als interepitheliale „Sekretionslücken" auf, „als Zeichen von überstürzter, bereits in diesen tiefen Schichten des Epithels einsetzenden Sekretionsproduktion." Dieser Fall kommt den follikuloiden Vakuolen bei Granulosazelltumoren schon ziemlich nahe. Hier wäre der Fall von Acconci einzureihen mit follikuloiden und ähnlichen Bildungen im Epithel eines papillären Kystoms. In kleinere Papillen eingebetteten Zysten ist von Williams solches Granulosaepithel gesehen worden; dies hat nach Rob. Meyer „zu der falschen Ansicht geführt, daß Papillen in Kystomen aus Granulosazellen entstehen." Klaften tut eines Falles Erwähnung, wo in 2 zystischen An-

teilen eines Granulosazelltumors Papillenbildungen auftauchen. Sie sind wahrscheinlich auf diese Weise entstanden, daß das einwuchernde Bindegewebe fingerhutartig das Granulosaepithel vorstülpt. Diese Deutung könnte auch auf unseren Tumor Anwendung finden. Schließlich beschrieb auch noch Rob. Meyer einen Fall von Granulosazelltumor „mit grober Papillenbildung in einem multilokulären Kystom von Hühnereigröße."

Granulosazelltumoren sind verschieden groß: von erbsengroßer Einlagerung in einem normal großen Ovar bis zur Kindskopfgröße des Tumors. Die überwiegende Mehrzahl ist von einer festen Kapsel eingeschlossen, die nur in ganz wenigen Fällen durchbrochen wird. Die Tumoren bestehen aus Zysten und kompakten Partien, von denen die eine oder die andere Form überwiegt, je nach den Tumornekrosen und Hämorrhagien.

Sternberg rechnet diese Blastome noch zu den gutartigen Kystomen. Rob. Meyer dagegen reiht sie unter die Krebse ein. Nach Ansicht von Aschner und anderen Autoren sind diese Tumoren klinisch relativ gutartig, trotzdem das histologische Bild oft eher für Ca. spricht, so z. B. auch in unserem Tumor. (Atypie und Mehrschichtigkeit des Epithels, Kernteilungsfiguren und mächtige Poliferation und das infiltrative Wuchern in Lymphspalten.)

Klaften faßt die Granulosazelltumoren „als Folge von geweblichen Anomalien auf, als im Sinne einer Fehlbildung." Er weist ferner noch auf etwas hin: „ein Granulosazelltumor kann auch in Fällen von konstitutioneller Frühreife als koordiniertes Syndrom auftreten, in solchen Fällen persistiert aber die pubertas praecox nach Tumorentfernung." Da in unserem Falle gerade das Gegenteil auftrat, und in der Familienanamnese eine Erwähnung solcher konstitutioneller Frühreife bei der absteigenden Generation fehlt, trifft diese interessante Tatsache bei unserem Tumor nicht zu.

Granulosazellblastome treffen wir bei Frauen in allen Lebensaltern an, besonders häufig aber bei Matronen. Nach einer Zusammenstellung von Klaften sind in der gesamten Weltliteratur bisher etwa 160 Fälle publiziert worden, davon nur 10 Fälle bei Kindern (= 6,2 %).

In folgendem eine Zusammenstellung der 10 Fälle im Kindesalter nach dem jeweiligen Alter der Trägerin:

Autoren:		
	Novack	3 Jahre,
	H. O. Kleine . .	3 „ 5 Monate
	P. Klaften . . .	4 „
	Sternberg-Blau .	5 „
	R. Meyer . . .	5 „
	Rummeld . . .	dieser Fall ist identisch mit dem vorhergehenden,

Novack	. . .	5 Jahre,
Novack	. . .	6 „
Pahl	. . .	9 „
Klaften	. . .	9 „

Unser Kind ist daher dem Alter nach die jüngste Trägerin eines solchen Tumors.

Der erste Fall von Granulosazelltumor bei einem Kind wurde von Blau publiziert, der eigentlich von Sternberg stammt. Es handelt sich hier um ein 5jähriges Mädchen mit Genitalblutung, die nach der Operation sofort aufhörte. Der multilokuläre Tumor ist groß und glatt. Auffallend darin sind große, runde und durch Abplattung polygonale Zellen mit einem ziemlich großen runden und blaßgefärbten Kern und recht helles, oft schaumig aussehendes Protoplasma, die eine entfernte Aehnlichkeit mit den Zellen unseres Tumors haben.

Einen Fall von Rob. Meyer veröffentlicht Habbe. Dieser Tumor ist mit dem von Rummeld beschriebenen identisch. Das 5jährige Kind hatte Leibschmerzen, Genitalblutungen und Anschwellung beider Brüste, beides ist nach Operation zurückgegangen. Aber bereits nach 3 Monaten trat ein Rezidiv auf, das mit den gleichen klinischen Erscheinungen ausgezeichnet war. Auch hier handelt es sich um einen glatten multilokulären Tumor, in dem die etwas mehr kubisch aussehenden Tumorzellen dicht beieinander stehen. Der Aufbau ist vorwiegend zylindromatös.

In beiden Fällen wurde leider die Uterusgröße nicht beachtet.

Von Rob. Meyer stammt ein Fall bei einem 14jährigen Mädchen mit Genitalblutungen. Hier ist der Tumor teils zystisch, teils solid, an wenig umschriebenen Stellen follikuloide Formen. Der größte Teil der soliden Partien wird von regellos angeordneten Tumorepithelzellen gebildet. Auch bei diesem Fall traten Genitalblutungen auf, die aber bei dem Alter des Kindes nicht die Bedeutung haben können wie bei jüngeren Kindern.

O. Kleine teilt einen Fall mit bei einem 3 Jahre 5 Monate alten Kind; unregelmäßige Genitalblutungen, Behaarung des mons veneris, Vergrößerung der Brustdrüsen und auffallend lange, dicke Tube, (aus welchem Umstand auch auf eine Hyperplasie des Uterus geschlossen werden kann.) Nach der Operation verschwanden Blutungen und sekundäre Geschlechtsmerkmale. Hier war der Tumor innerhalb 4 Monaten zu Kindskopfgröße herangewachsen. Histologisch wird er durch follikuloides, cylindromatöses und sarkomartiges Wachstum charakterisiert. Starke Neigung zu Nekrosen.

Klaften berichtet von einem 4jährigen Kinde mit Wachstum der Brustdrüse und Genitalblutungen; daneben auch weitere Zeichen von Frühreife, beträchtliches Körperwachstum, Vergrößerung des Abdomens, Schambehaarung, ohne Ausbildung von Achselhaaren. Aeußeres Genitale noch kindlich. Uterus groß und weich. Dies ist übrigens der erste Fall, bei dem Ossifikationsvorgänge untersucht wurden, die im Verhältnis zum Alter des Kindes bereits viel weiter fortgeschritten waren. Die mannskopfgroße Geschwulst des linken Ovars ist nirgends adhärent, ist teils zystisch, daneben auch markige Teile. Die straffe bindegewebige Tumorkapsel ist nicht durchbrochen. Das Tumorgewebe zeigt an einigen Stellen cylindromatösen Bau, teilweise sogar in Moiréform, an anderen Stellen vorwiegend follikuloide Bildungen mit radiärer Stellung der begrenzenden Zellen. Das Bindegewebe häufig hyalindegeneriert. An wenigen Stellen bemerkt man diffuse Epitelanordnung. In anderen Tumorpartien starke Blutungen mit Nekrosen.

Klaften steuert einen weiteren Fall bei: 9jähriges Mädchen mit pubertas praecox: rasches Wachstum, Uterus groß, Tube lang, Schambehaarung. Aeußeres Genitale normal. Vergrößerung der Brustdrüse, auch die geistige Entwicklung sehr weit fortgeschritten. Nach der Operation sistieren der Blutungen und Rückgang der sekundären Geschlechtsmerkmale. Kindskopfgroßer Tumor des rechten Ovars, der ruptuiert war, daher Blut im Abdomen. Histologisch: follikuloide Gebilde und wirr durcheinander laufende Zellhaufen. 1½ Jahre nach der Operation traten Hirnmetastasen auf, teils solid, teils zystisch mit Nekrosen und Blutungsherden. Zahlreiche solide Nester im Bindewebe eingelagert. Erst nach langem genaueren Suchen entdeckte man für Granulosazelltumoren charakteristische kleine follikuloide und cylindromatöse Bezirke. Auch hier große Nekrosen und Hämorrhagien.

Der jüngste Fall in der Literatur ist der von J. Pahl; er hat mit unserem Tumor noch die relativ meiste Aehnlichkeit. 9jähriges Mädchen mit dauernd vaginalen Blutungen, Anschwellen der mammae, Auftreten von Achsel- und Schambehaarung, auch sonst ungewöhnlich fortgeschrittenes Wachstum des Mädchens mit entsprechender seelischer Frühreife, die vor allem im Gefühlsleben des Kindes zum Ausdruck kam. Aeußere Genitalien und Uterus nicht auffallend vergrößert. Aussehen des Tumors wie ein großes Ovarialkystom, glatter, seröser Ueberzug, einem Pol liegt die unversehrte Tube auf. An einigen Stellen der Oberfläche dunkelblau blutiger Inhalt durchscheinend. Konsistenz: prallelastisch, fest. Die Schnittfläche zeigt 3 voneinander verschiedene Bezirke, die

durch eine dreiteilige, feste, bindegewebige Membran voneinander getrennt werden; sie besteht aus einem straffen, an vielen Stellen hyalinisierten Bindegewebe mit Arterien und Venendurchschnitten und zum Teil erweiterten Lymphbahnen, in denen teilweise ein Fortschreiten des Ca. zu sehen ist. Das erste Drittel wird von einer unilokulären Ovarialzyste eingenommen, deren Grund blumenkohlartige, fleischliche Auftreibungen bedecken, die histologisch von einem wenig charakteristischen, im wesentlichen adenomatösen Ca. mit Bildung verschieden großer, zum Teil schleimhaltiger Höhlen gebildet werden. An den Stellen, an denen keine fleischlichen Auftreibungen stehen, liegt ein ungleichmäßiger Wall von wirren Epithelien ohne Schichtung. Zellen vielfach regressiv verändert. Das zweite Drittel baut sich aus einer multilokulären Zyste von maschigen Septen auf, aus zum Teil sehr lockerem gefäßreichen Bindegewebe. Auch carcinomatöse Wucherungen des auskleidenden Epithels werden augenscheinlich. Das letzte Drittel stellt eine vorwiegend knollige, kompakte Masse dar von follikuloidem und cylindromatösem Aufbau, wobei die follikuloiden Gebilde am Rande von Bindegewebe thecaartig umhüllt werden. Innerhalb des Granulosazellepithelgefüges dieser Follikel treten helle Lücken nach Art der „Nährvakuolen" auf. Auch hier neigt das Granulosaepithel sehr zu Zerfall und in der Umgebung von erweiterten Blutgefäßen finden wir Extravasate von Erythrozytenhaufen. An ganz wenigen Stellen soll das Granulosaepithel einem Chorionepithel ähnlich gesehen haben.

E. Novack pupliziert im J. Amer. J. Obstetr. 26 1934; 3 Fälle von Granulosazelltumoren mit pubertas praecox bei Kindern im Alter von 3, 5 und 6 Jahren.

Zusammenfassend finden wir in allen Fällen bei diesen Kindern pubertas praecox mit Genitalblutung und sekundären Geschlechtsmerkmalen neben verschieden weit fortgeschrittener allgemeiner körperlicher und geistiger Entwickelung. Nach der Entfernung dieser Tumoren Zurückgehen dieser sekundären Geschlechtserscheinungen und der Blutungen. Histologisch ein uneinheitlicher Aufbau aus einem oder mehreren Typen des Granulosazellwachstums. Klinisch relativ gutartig, nur in einem Fall ein Rezidiv, in einem anderen eine Metastasenbildung.

Nachtrag:

Am 2. April 1936, also fast 7 Monate nach der Operation, wurde der behandelnde Arzt Dr. med. v. Bomhard wieder zu der kleinen Patientin gerufen. Er stellte eine akute Gastro-enteritis fest, wobei aber auch ileusartige Erscheinungen vorhanden waren. Durch Diät, Wärme und Umschläge suchte er die Gastro-enteritis zu beseitigen.

Anfangs Mai wurde er neuerdings konsultiert, da bei dem Kinde zum ersten Mal nach der Operation wieder Genitalblutungen aufgetreten waren, wobei jedoch diesmal eine Genitalbehaarung fehlte. Bei der Untersuchung war ein ca. kleinapfelgroßer Tumor links neben dem Uterus zu tasten, was für ein Neoplasma des linken Ovars gehalten wurde. Sofort Operation.

Bei der Eröffnung der Leibeshöhle quoll eine sanguinolente Flüssigkeit hervor, die mit einer grauweißen breiartigen Masse von nekrotischem (Tumor)gewebe untermischt erschien. In der Gegend der linken Tubenecke war in den Uterus ein etwa zitronengroßer sehr weicher fluktuierender Tumor eingewachsen, ferner war auch die linke Tube neoplasmaartig vergrößert; das Bild erinnerte wegen der dunkelrotblauen Farbe vergleichsweise an das Aussehen von einer Tubargravidität. Die Konsistenz beider Neoplasmen war auffallend weich.

Das große Netz, das Mesenterium der ins kleine Becken hereinragenden Dünndarmschlingen und das Peritoneum pelvicum waren übersät mit „kaffeebohnengroßen" umschriebenen Implantationsmetastasen. Sie bestanden aus einer sehr zarten und daher auch äußerst leicht verletzlichen Kapsel, die gleich wie bei den beiden vorgenannten Tumoren einen ganz matschen Inhalt umschloß, der auch hier aus einer sanguinolenten Flüssigkeit mit Tumorgewebsbrei bestand.

Ein linkes Ovar war überhaupt nicht mehr vorhanden; dies erklärt sich aus dem Umstand, daß die Metastasen zuerst im linken Ovar aufgetreten waren und demnach hier das Neoplasma in seiner Entwicklung natürlich weiter fortgeschritten gewesen sein muß als der später aufgetretene Tumor der linken Tube und des Uterus. Infolge totaler Nekrose und starker Hämmorrhagie ist dieser linke Eierstockstumor vor den anderen rupturiert, wobei die Keime für die späteren Implantationsmetastasen über das Peritoneum der nächsten Umgebung verstreut wurden, welcher Vorgang klinisch als peritoneale Reizung unter ileusartigen Erscheinungen in der Zeit um den vorhingenannten 2. April 1936 zum Ausdruck kam. Demnach dürfte die bei der Laparotomie vorgefundene sanguinolente Flüssigkeit mit dem Tumorgewebsbrei als der Rest des tumorös zerstörten linken Ovars anzusprechen sein (ev. dürfte sie

z. T. auch aus eröffneten Implantationsmetastasen stammen.)

Die beiden großen Metastasen und alle überhaupt noch makroskopisch sichtbaren Implantationsmetastasen wurden operativ entfernt.

Die histologische Untersuchung ergab den gleichen Aufbau wie ihn die ersten Probeschnitte vom rechten Ovar darboten: Das Epithel bildet solide Nester mit großen Zellen, welche durch Vakuolen im Protoplasma stark aufgetrieben sind, bis schließlich ein netzartiger Aufbau der Epithelkörper zustande kommt. Diese Netzepithelformationen sind für Granulosazelltumoren etwas Eigenartiges und Atypisches. Vielleicht können sie, ähnlich wie die früher beschriebenen „sarkomartigen" Partien, als histolog. Ausdruck für das in unserem Falle ausgeprägte maligne Wachstum angesprochen werden.

Auf Grund der neuerlichen Genitalblutung und dem histologischen Geschwulstaufbau ist es gerechtfertigt, hier von Metastasen des vor 7 Monaten entfernten Granulosazelltumors im rechten Ovars zu sprechen.

Die kleine Patientin hat diesmal die Operation bei weitem nicht mehr so gut überstanden wie das erste Mal. Wiewohl nach der bei der Eröffnung der Bauchhöhle angetroffenen sehr weit fortgeschrittenen Metastatasierung, ferner nach der noch nach Wochen nach der Operation vorhandenen auffallenden Blässe des Mädchens und weiter infolge der hochgradigen körperlichen Entkräftigung die Prognose leider als absolut infaust anzusehen ist, wird als ultima ratio noch eine postoperative Rö.-Bestrahlung versucht werden.

Abweichend vom gewöhnlichen Verlauf bei der Mehrzahl der Granulosazelltumoren zeigt also vorliegender Fall bei einem karzinomatösen und sarkomähnlichen histologischen Bild auch einen malignen klinischen Verlauf.

Herrn Geheimrat Borst sei an dieser Stelle für die Ueberlassung des Materials und für die Anregungen bei der Abfassung vorliegender Arbeit herzlichst Dank gesagt!

Ebenso auch Herrn Dr. med. v. Bomhard, Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, München, Ohmstrasse 13 2 für die Mitteilungen der klinischen Erscheinungen!

Literatur-Angabe.

Acconci L. Beiträge zur Histologie und Histogenese der papillenführenden Cystome des Ovars. Zbt. Path. 1890 Nr. 13. 738.

C. v. Kahlden Ueber eine eigentümliche Form des Ovarialcarcinoms. Zbt. f. allg. Path. u. Anat. 1895.

v. Werdt Ueber Granulosazell-Tumoren des Eierstocks. Arch. f. Gynäk. 150 643 1914.

Rob. Meyer Drei Beiträge zur Kenntnis seltener Ovarialtumoren. Zeitschr. f. Gynäkologie und Geburtshilfe Nr. 77 1915.

Rob. Meyer Zur Histogenese und Einteilung der Ovarialcystome. Monatschr. f. Geburtshilfe u. Gynäk. Nr. 44 H. 4/6. 1916.

Rob. Meyer Granulosazellgeschwulst. Arch. f. Gynäk. u. Geburtshilfe 3. 109,4 H. 1/2.

Aschner Ueber einen eigenartigen Ovarialtumor aus der Gruppe der Follikulome.
Arch. f. G. 115 Nr. 2 1920.

Krompecher Follikullome des Ovars.
Zbt. f. Geburtsh. 88 2, 341 1924.

Neumann Hans O. Granulosazellcarcinom
Virchow-Arch. 258, 284, 1925.

Isbruch Granulosazelltumor des Ovars.
Zbt. f. Gyn. 1926, Nr. 89.

Tietze K. Granulosazelltumoren
Zbt. f. Geburtshilfe 91, 111. 1927.

Harrmann A. Granulosazellgeschwulst des Ovariums. Mschr. f. Geburtsh. 80. 143 1928.

Lissowetzky Zur Frage der sogen. Follikulome des Eierstocks. Arch. f. Gyn. 142 2 1930.

Dingemanse E. Ueber das Vorkommen von hohen Mengen weibl. (Sexual)-
Freud J. Hormons im Blute von Krebskranken. Arch. f. Gyn. 141.
S. E. de Jongh H. 1 1930.
Laqueur E.

Klaften E. Zur Klinik und Anatomie der Granulosazelltumoren des Eierstocks. Mschr. f. Geb. u. Gyn. 86, 1930.

Tietze K. Klinisch-anatomische Studien an Ovarialtumoren des Materials der Kieler Universitäts-Frauenklinik Arch. f. G. 146 2. H. 1931.

Schuschania Nachweis des Ovarialhormons bei einem Fall von Granulosazelltumoren. Ztb. f. Gyn. 1930, Nr. 31.

Meyer Rob. Ueber gewebliche Beziehungen zu einigen Geschwülsten des Ovars. Arch. f. Gyn. 145, H. 1, 1931.

Habbe K. Beitrag zur Frage der Granulosazelltumoren. Ztb. f. Gyn. Nr. 11a 1088, 1931.

Rummeld P. Ueber Granulosazelltumoren. Ztb. f. Gyn. 1931, 1.

Hartmann & Störing Follikelhormon, Corpusluteum-Hormon u. Utererusfunktion. Arch. f. Gyn. 145 H. 2/3 1931.

Pahl J. Granulosazelltumor im Kindesalter. Arch. f. Gyn. 147,3, 1931.

Klaften E. Weiterer Beitrag zur Klinik und mikros. Anatomie der Granulosazelltumoren des Eierstocks. Arch. f. Gyn. 150, 643, 1931.

Stürmlinger Flora Ueber Granulosazelltumoren und Schleimhauthyperplasie des Uterus. Diss. Mch. 1931.

Meyer Rob. Ueber verschiedene Erscheinungsformen des als Typus Brenner bekannten Eierstocksblastoms, seine Absonderung von den Granulosazelltumoren und seine Zurechnung unter die anderen Ovarialgeschwülste. Arch. f. Gyn. 148, 2/3 1932.

Szathmáry Z. v. Ueber Granulosazelltumoren unter Berücksichtigung des Materials der Budapester II. Frauenklinik und der Fälle aus der Literatur. Arch. f. Gyn. 153, H. 1, 127, 1933.

Fauvet F. Ueber Granulosazelltumoren. Ztb. f. Gyn. 1932, Nr. 51, 3088.

Dworzak Hans & Kurt Podleschka Zur hormonalen Funktion des Granulosazelltumors. Arch. f. Gyn. 154, 1933.

Plate W. Paul Ueber einen Granulosazelltumor im Ovar. Arch. f. Gyn. 151, H. 1|2 26, 1932.

Soltmann C. H. Ueber einen ungewöhnlichen Fall von Granulosazellgewächs mit Knochenmetastasen. Virchow. Arch. 284 H. 2 1932.

Dworzak H. Ueber einen Fall von Granulosazelltumor. Ztb. f. Gyn. Nr. 17, 1932.

Kleine H. O. Sonderstellung des Granulosazellcarcinoms des Ovars in klinischer, histologischer und strahlentherapeutischer Hinsicht. Ztb. f. Gyn. 57 Nr. 46 1933. 2745.

Klaften E. Ueber Granulosazelltumoren. Ztb. f. Gyn. 1933, Nr. 11, 648.

Szathmáry v. Z. Ueber Brennersche Tumoren in der Wand größerer Ovarialkystome. Arch. f. Gyn. 154, 1933.

Lellbach A. Ueber den Einfluß der Granulosazellgeschwulst auf den Uterus Ztb. f. Gyn, 1933, Nr. 13, S. 725.

Klaften E. Maligner Granulosazelltumor und sexuelle Frühreife. Ztb. f. Gyn. 1934, Nr. 1 204.

Joachimowitsch R. Markstränge, Markzysten und Ovarialpapillom. Wiener Kl. W. Schr. 1934 Nr. 29, S. 928.

Busse O. & Hoevener Ein Beitrag zur Frage des Zusammenhangs zwischen Hypophyse und Genitalca. Ztb. f. Gyn. 1934, Nr. 21, S. 1218.

Philipp E. Der Hormongehalt v. Zysten und Neubildungen der Eierstöcke. Ztb. f. Gyn. 1934 Nr. 10 S. 555.

Kleine Hans Otto Die morphologische und funktionelle Eigenart des Granulosablastoms. I. Mitteilung (Untersuchung über hormonale Wirkung von Eierstocksblastomen.) Arch. f. Gyn. 1934, 155. H. 1 S. 168.

Klaften E. Granulosazellgeschwulst m. Pupertas-braecox. bei einem 4 jährigen Kinde. Arch. f. Gyn. 155, H. 2 1934. S. 243.

Ziegler, Allgem. u. spez. Pathologie.

Kaufmann, „ „ „ „

Ribbert, „ „ „ „

Ribbert, Geschwulstlehre.

Handbuch von Halban und Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 5, 2. Teil.

Max Borst, Allgem. Pathologie der malignen Geschwülste.

„ „ Lehrbuch der Geschwülste.

Herxheimer, Lehrbuch der allgem. und spez. Pathologie.

Aschoff, „ „ „ „ „ „ 1936.

Corning, Entwicklungsgeschichte.

W. Stöckl, Handbuch der Gynäkologie Bd. 7, (Kermauner)

Zweifel, Payer, Klinik der bösartigen Geschwülste Bd. 3.

Rauber-Kopsch, Anatomie. Bd. 4.

Lebenslauf:

Ich wurde am 26. März 1908 in Wien geboren als der Sohn des jetzigen Regierungsrates a. D. Johann Krotky aus Salzburg und der Johanna Astner aus Rosenheim i. Bayern.

Nach dem Besuch der 6. Klasse der Volksschule in Salzburg trat ich dort im Herbst 1920 in das Gymnasium über, das ich 1928 mit dem Reifezeugnis verließ. Im gleichen Jahre bezog ich die Hochschule in München, an der ich das ganze medizin. Studium verbrachte. Sommer 1931 Physikum. Im Winter 1934/35 medizinisches Staatsexamen. Im praktischen Jahr war ich 9 Monate lang am Pathologischen Institut der Universität München bei Geheimrat Borst tätig, in welche Zeit die Abfassung vorliegender Arbeit fällt. Hernach 4 Monate als Medizinalpraktikant an der I. Med. Klinik bei Prof. Stepp. Am 1. März 1936 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Zurzeit Volontärassistent bei Prof. Stepp.